Machine Translated by Google

www.genimpfstoffe.de jokirchner@email.de

Påvisning af DNA-kontamination i partier af COVID-19 mRNA-vaccine fra BioNTech (Comirnaty), der blev markedsført i Tyskland:

Betydningen af risici ved DNA

Urenheder i mRNA-vaccinen

Comirnaty fra BioNTech for vaccinerede personer

Indholdsfortegnelse

Prolog: Skader mRNA-vaccination den menneskelige kimlinje? 2

1. Sammenfatning 3

2 Introduktion 4

3. Grænseværdier for DNA i parenterale lægemidler 9

4. Bestemmelse af total DNA-kontamination i batches af m-RNA-vaccine
Comirnaty fra BioNTech, som blev markedsført i Tyskland 12

5. Vurdering af risikoprofilen for DNA-kontaminering
BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine 16

5.1. Kontaminering med plasmider - et generelt kvalitetsproblem 16

5.2. Risikoen for insertionsmutagenese 17

5.3. Risikoen for langvarig ekspression af spidsproteinet 19

5.4. Risikoen for antibiotikaresistens i den vaccineredes krop..... 20

5.5. Pligt til langtidsobservation som følge af US Food and Drug Administration 20

Epilog: Har mRNA-vacciner fordele i forhold til klassiske vaccinationsplatforme? 21

Vedhæftet fil

Kildeanalyse:
Risikoen for utilsigtet genetisk modifikation af humane celler gennem DNA-kontamination i parenterale lægemidler 23

Machine Translated by Google

Prolog: Skader mRNA-vaccination den menneskelige kimlinje?

I april 2023 offentliggjorde den amerikanske videnskabsmand Kevin McKernan og hans team, at mRNA-vaccinerne var massivt forurenet med DNA. Videnskabeligt stillet
Dette repræsenterer et signal om eksplosiv kraft, der overskyggede alle uoverensstemmelser i mRNA-teknologi, som tidligere var blevet kendt. Ud fra dette perspektiv ville det have været forventet, at de ansvarlige myndigheder verden over ville tjekke, hvad det drejede sig om. Men intet rørte sig. Hverken myndighederne eller medierne har synligt flyttet sagen. Det blev der bare som bly.

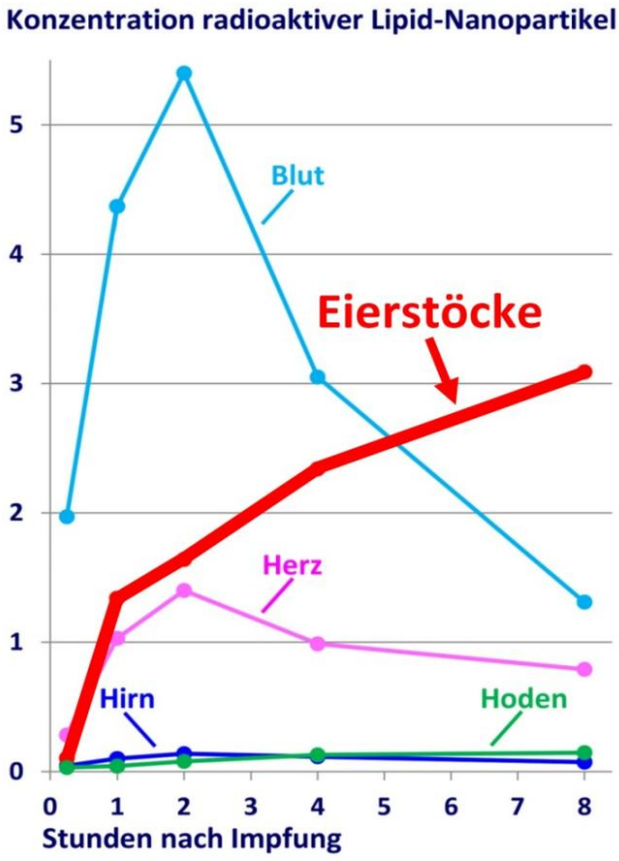
Testrapporten fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) om godkendelsen af BioNTech mRNA-vaccinen Comirnaty fra februar 2021 indrømmede allerede, at denne vaccine er forurenet med DNA. Der er dog ingen oplysninger om dimensionerne af disse urenheder. Sådan var det dengang
siden juli 2021 i bogen Corona Gene Vaccines af David O. Fischer, senere også i hans bog The mRNA Machine. Siden den nye udgave af denne bog i juli 2023 er der også inkluderet data fra Tyskland med forklaringer på, hvad det betyder, og hvordan det skal håndteres.

Nye data er nu tilgængelige, som blev bestemt i Prof. Königs anerkendte laboratorium. Forseglede hætteglas fra fem forskellige batcher af BioNTech mRNA-vaccinen blev undersøgt. Som et resultat bekræftede disse undersøgelser for Tyskland, hvad Kevin McKernans team havde fundet i USA.

Da pakningen af nukleinsyrer, dvs. DNA eller RNA, i mRNA-vaccinernes lipid-nanopartikler ikke er selektiv, bør der ikke herske nogen tvivl om, at DNA-kontaminationen, ligesom mRNA, indføres i lipid-nanopartiklerne ved vaccination med BioNTech. mRNA-vaccine Comirnaty Celler fra de vaccinerede personer bæres. Stille og ubemærket.

Men allerede i januar 2021 offentliggjorde den australske tilsynsmyndighed data om distributionen af BioNTech-vaccinen i forsøgsdyrs kroppe. Dette involverer distribution af radioaktivt mærkede lipid-nanopartikler efter intramuskulær vaccination. Diagrammet modsat, ved hjælp af data fra denne publikation, viser, at det tager mindre end en time

lipid-nanopartiklerne i vaccinen optræder i blodet, hjertet eller æggestokkene.
Hvis man antager, at nanopartiklerne ikke kun indeholder mRNA, men også DNA-urenheder, gælder det også sidstnævnte.



Men hvad betyder det for de vaccinerede? Hvad især for piger før teenagere eller kvinder i den fødedygtige alder? Hvordan vil denne mulige indtrængning af fremmed DNA i æggestokkene på adskillige piger og kvinder påvirke fremtidige generationer? Kan dette overhovedet estimeres? På baggrund af disse omstændigheder, hvad har de ansvarlige nu at sige til kvinderne i den fødedygtige alder, som blev vaccineret med Comirnaty, og hvad til forældrene til pigerne, hvoraf nogle blev vaccineret i en meget ung alder?

Machine Translated by Google

www.genimpfstoffe.de jokirchner@email.de

1. Oversigt

Efter EMA-testrapporten om godkendelsesprocessen for BioNTech COVID-19
mRNA-vaccinen fra februar 2021 viste sig at være forurenet med DNA, data blev offentliggjort i april 2023 af Kevin McKernan og kolleger*, der afslørede, at disse DNA-kontaminationer oversteg alle forventninger kvantitativt og kvalitativt i størrelsesordener.

Nærværende evaluering vedrører nu resultaterne af analyser af mRNA COVID-19
BioNTechs vaccine vedrørende DNA-kontaminering af batches, der blev markedsført i Tyskland. Disse data bekræftede, at undersøgelserne vedrørende USA også gælder i Tyskland. Som følge heraf blev der også fundet massiv DNA-kontamination her, også som i USA, nogle gange i form af komplette bakterielle plasmider. Plasmider er små ringformede bærere af genetisk information, der kommer fra den meget større

er også uafhængige af det ringformede "bakterielle kromosom" og bærer al den information, der kræves til ekspressionen af generne på det (proteinsyntese). Et fund, der kan beskrives som ekstremt alarmerende set ud fra et lægemiddelsikkerhedsperspektiv.

På trods af at disse forurenende stoffer var overraskende i deres omfang, kan deres oprindelse spores tilbage til produktionsprocessen. Det faktum, at plasmidkontamination også blev fundet af McKernan og kolleger i Modernas mRNA COVID-19-vaccine, tyder på, at den utilstrækkelige fjernelse af DNA-kontamination er et grundlæggende problem i storskalaproduktionen af mRNA-vacciner.

Ifølge sekventering er generne fundet på de påviste plasmider især genet for spidsproteinet fra SARS-CoV2-virussen, men også et gen
for antibiotikaresistens, hvis funktionalitet blev bekræftet eksperimentelt under ledelse af Kevin McKernan.

På denne baggrund er risikoprofilen for den massive DNA-kontamination fundet i BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine som følger:

I. Risikoen for ikke-reversibel integration af fremmed DNA fra en mRNA-vaccine i genomet af celler fra den vaccinerede person, hvilket er forbundet med risikoen for at ændre humane gener (insertionsmutagenese). I denne forstand bør risikoen for at udvikle kræft nævnes særligt.

II. Risikoen for langvarig (muligvis endda livslang) produktion af spidsproteinet i den vaccinerede persons krop og de resulterende autoimmune eller komplement-medierede inflammatoriske reaktioner.

III. Risikoen for antibiotikaresistens i kroppen hos de vaccinerede.

Risikoen for DNA-forurening fundet i BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine kan beskrives som yderst bekymrende ud fra videnskabelige standarder. Det er derfor nødvendigt at stille krav om, at fremstillingsprocessen af den pågældende vaccine genovervejes fuldstændigt med det formål helt at forhindre forurening af slutproduktet med DNA. Der skal fastsættes nulgrænseværdi for plasmider. Så længe dette ikke opnås,

Ud over den videnskabelige vurdering kan det også lægges til grund, at den er tvivlsom i juridisk forstand i henhold til lægemiddellovens § 5 (AMG). Det betyder, at partier af BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine, for hvilke der ikke er eksplicit bevis for fravær af
Hvis der er DNA-kontaminering, må det hverken bruges eller markedsføres.

* McKernan et al. 2023: Sekventering af bivalente Moderna- og Pfizer-mRNA-vacciner afslører mængder af ekspressionsvektor-dsDNA fra nanogram til mikrogram pr. dosis
10. april 2023, OSF Preprints, doi:10.31219/osf.io/b9t7m

Machine Translated by Google

2 Indledning

Umiddelbart efter godkendelsen af BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine offentliggjorde det europæiske lægemiddelagentur (EMA) en testrapport, der indrømmede tilstedeværelsen af DNA-urenheder i det markedsførte produkt*. Lineariseret DNA blev nævnt, men ikke cirkulære plasmider. Endvidere blev der ikke foretaget yderligere specifikation, hverken med hensyn til typen eller mængden af disse DNA-kontaminationer. Det blev dog gjort klart, at disse DNA-forureninger kom fra produktionsprocessen. Produktionsprocessen spiller derfor en central rolle i vurderingen af de bagvedliggende fakta her. I denne forstand følger de følgende forklaringer bogen The mRNA Machine af David O. Fischer**.

For at producere mRNA som en aktiv ingrediens i lægemidler, bruges deres genetiske plan som en DNA-skabelon, hvorfra mRNA'et derefter gentagne gange "transskriberes" enzymatisk og dermed multipliceres. Ifølge EMA-testrapporten er godkendelsesundersøgelserne for COVID-19
BioNTechs mRNA-vaccine bruger en vaccine, hvis DNA-skabeloner er fremstillet mekanisk i laboratoriet (PCR). Denne metode repræsenterer den nuværende videnskabelige tilstand.
Dette gælder også for den efterfølgende oprensning af undersøgelsesvaccinens mRNA ved hjælp af såkaldt magnetisk perleteknologi og derfor med høj standard. Denne fremstillingsrute omtales som proces 1 af EMA. Imidlertid er begge nævnte teknologier, den mekaniske generering af DNA-skabeloner ved hjælp af PCR og oprensningen ved hjælp af magnetiske perler, omkostningstunge.

For at spare omkostninger og dermed øge overskudsgraden blev fremstillingsmetoden for det kommercielt markedsførte produkt fundamentalt forenklet. For at opnå denne omkostningsfordel blev der dog accepteret en øget risiko for alvorlig forurening, da dette er ulempen ved den fremstillingsmetode, som EMA omtaler som proces 2. Dette indebærer dog risikoen for betydelig forurening af forskellige typer, som er væsentligt lavere med den proces 1 fremstillingsmetode, der anvendes til undersøgelsesmedicinen.

Dette bliver tydeligt, når proces 1 og proces 2 sammenlignes (ÿ figur på side 8) . Magnetiske perler er magnetiserede partikler, der, afhængigt af overfladens design, binder stoffet, der skal opnås fra en prøve, specifikt mRNA, og dermed i det væsentlige fisker det ud. Disse magnetiske perler føjes til prøven, hvor mRNA'et binder til overfladen af perlerne.
Ved hjælp af et magnetfelt holdes perlerne med det vedhæftede mRNA derefter på prøvebeholderens væg, mens væsken med de resterende urenheder i den suges ud. En forureningsfri vandig opløsning tilsættes derefter til prøven, og magnetfeltet slukkes. Dette gør det muligt for perlerne at sprede sig gennem væsken og frigive mRNA i den. Resultatet er stort set forureningsfrit

mRNA præparation.

Den meget mere omkostningseffektive produktion ifølge proces 2 bruger dog meget billigere filtreringsprocesser. Disse kan dog kun adskille større molekyler fra mindre og med begrænset effektivitet. "Specifikke udfiskning" som brugen af magnetiske perler er ikke muligt på denne måde.

---

* EMA 2021: Vurderingsrapport Comirnaty fra 19. februar 2021
Procedure nr. EMEA/H/C/005735/0000, EMA/707383/2020 Corr.1
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment report/
comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

** David O. Fischer 2023: The mRNA Machine - Protocol of a True Tragedy
Bogudgivelse, ny udgave juli 2023, ISBN 9 783752 692426

Machine Translated by Google

Risikoen for kontaminering som følge af denne brug af filtreringsmetoder i stedet for magnetisk perleteknologi øges i proces 2 ved at bruge syntetiske DNA-matricer lavet af plasmider af genetisk manipulerede coliformer i stedet for de syntetiske DNA-matricer produceret i proces 1 ved hjælp af PCR-processen. fra. Plasmider er cirkulære DNA-strenge, der bærer genet for spikeproteinet, men også gener for

produktion er nyttige. Dette omfatter ofte også antibiotikaresistensgener, således at ved tilsætning af det respektive antibiotikum til dyrkningsopløsningen dræbes uønskede fremmede bakterier, men de ønskede bakterier, der indeholder plasmidet med antibiotikaresistensgenet, overlever.

Moderplasmidet, som er blevet gensplejset i overensstemmelse med disse specifikationer, indføres i en førstegenerationsbakterie og opformeres derefter i en kulturopløsning sammen med de modificerede coli-bakterier. De genetisk modificerede bakterier avlet på denne måde opløses derefter, og de resulterende plasmider, der frigives, koncentreres ved filtrering. Derefter brydes ringformen af plasmiderne, så der skabes en lineær streng. Dette leverer så
DNA-skabelonen til mRNA-produktion i stor skala. Så meget for teorien.

De bakterier, der er skabt på denne måde, opløses, og de frigivne plasmider koncentreres.
Derefter brydes ringformen af plasmiderne, så der skabes en lineær streng. Dette leverer derefter DNA-skabelonen til mRNA-produktion i stor skala.

Du behøver ikke at være ekspert for at indse, at bakterieproduktionen af DNA-matricer, som her bruges til at reducere omkostningerne, fører til helt andre forureningsmønstre end matrixer fremstillet mekanisk ved hjælp af PCR-metoden. På grund af denne anderledes sammensætning er det markedsførte produkt anderledes end det, der blev brugt til de kliniske undersøgelser. EMA ser det også sådan, da det krævede, at ækvivalensen af begge produkter blev bevist kun fire uger før godkendelse blev givet*:

Demonstration of comparability

A comprehensive plan for demonstration of comparability among clinical supplies and commercial product including an assessment of the process designs and comprehensive characterization of the resulting product quality is planned.

Data for this section is pending and will be updated once the data has been generated, analysed, and verified.

På grund af den stramme tidsplan ville det formentlig ikke have været muligt rent faktisk at gøre dette før godkendelse. Da urenheder i lægemidler ikke skal angives i specialistinformationen eller i indlægssedlen, er der ingen data offentliggjort af BioNTech eller myndighederne for Comirnaty herom. I sidste ende betyder det især, at DNA'et i Comirnaty højst sandsynligt aldrig er blevet testet, eller i det mindste ikke i det nødvendige omfang, med hensyn til dets indflydelse på lægemiddelsikkerheden. Især følgerne af eventuel insertionsmutagenese, dvs. inkorporering af DNA-urenheder i humant DNA, udgør derfor en risiko, som også omfatter udløsning af cancer (ÿ Appendiks)

hørt .

Da lægemiddelgodkendelser generelt kræver dokumentation for sikkerhed, må der sættes spørgsmålstegn ved, at godkendelsesundersøgelserne for BioNTech-produktet er udført med et præparat, der er fremstillet i henhold til den nyeste teknik, men at det markedsførte produkt er fremstillet til en meget lavere kvalitet, og derfor om dette var (eller er) en juridisk overensstemmende procedure. Svaret på dette spørgsmål bliver så meget desto mere presserende, jo flere beviser der bliver kendt for, at Comirnaty ikke har den kvalitet og sikkerhed, som generelt kræves af loven for lægemidler.

* EMA 19. november 2020: Rapportør Rolling Review kritisk vurderingsrapport, Kvalitetsaspekter COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech EMEA/H/C/005735/RR/xxx

Machine Translated by Google

www.genimpfstoffe.de jokirchner@email.de

I april 2023 offentliggjorde den amerikanske videnskabsmand Kevin McKernan og hans kolleger data om Comirnatys DNA-kontaminering, som han selv havde indsamlet*. Han undersøgte prøver med officiel batchfrigivelse. Det, der dukkede op, oversteg al tidligere frygt. Der blev ikke kun fundet betydelige kontamineringer med lineært DNA, men også intakte plasmider med gener for spikeproteinet og endda for antibiotikaresistens.

På grund af manglen på relevante sikkerhedsundersøgelser vil det først med tiden vise sig, hvilke risici de, der er blevet vaccineret, skal forvente.

Uddrag fra EMA's vurderingsrapport om Comirnaty fra 19. februar 2021**

Procedure nr. EMEA/H/C/005735/0000 EMA/
707383/2020 Corr.1

Original version:

Det aktive stof BNT162b2 fremstilles ved in vitro-transkription under anvendelse af en lineær DNA-skabelon, produceret via plasmid-DNA fra transformerede Escherichia coli-celler. Den lineære DNA-skabelon er ikke en del af slutproduktet, men definerer sekvensen af mRNA-produktet, og derfor er det fundamentalt at sikre tilstrækkelig kontrol med det aktive stof. Ændringer i fremstillingsprocessen af den lineære DNA-skabelon (f.eks. ændring til plasmidværtscelle) kan resultere i en anden urenhedsprofil i det aktive stof. Yderligere detaljer om fremstillingsprocessen og kontrolstrategien for dette udgangsmateriale, som i første omgang kun er kort beskrevet, er blevet givet, og dossieret vil blive opdateret i overensstemmelse hermed.

Meningsfuld oversættelse:

Den aktive ingrediens BNT162b2 fremstilles ved in vitro-transkription under anvendelse af en lineær DNA-skabelon fremstillet via plasmid-DNA fra transformerede Escherichia coli-celler. Den lineære DNA-skabelon er ikke en del af slutproduktet, men definerer sekvensen af mRNA-produktet og er derfor fundamental for at sikre tilstrækkelig kontrol af den aktive ingrediens. Ændringer i fremstillingsprocessen af den lineære DNA-skabelon (f.eks. ændring af plasmidværtscellen) kan føre til en anden urenhedsprofil i den aktive ingrediens. Yderligere detaljer om fremstillingsprocessen og kontrolstrategien for dette råmateriale, indledningsvis kun kort beskrevet, er blevet givet, og dossieret vil blive opdateret i overensstemmelse hermed.

Fortsættes på næste side

* McKernan et al. 2023: Sekventering af bivalente Moderna- og Pfizer-mRNA-vacciner afslører mængder af ekspressionsvektor dsDNA fra nanogram til mikrogram pr. dosis
10. april 2023, OSF Preprints, doi:10.31219/osf.io/b9t7m

** EMA 2021: Vurderingsrapport Comirnaty fra 19. februar 2021
Procedure nr. EMEA/H/C/005735/0000, EMA/707383/2020 Corr.1
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment report/
comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

Machine Translated by Google

Original version:

Ændringer i procesudvikling blev tilstrækkeligt opsummeret. To aktivstofprocesser er blevet brugt i udviklingshistorien; Proces 1 (klinisk forsøgsmateriale) og Proces 2 (kommerciel proces). Der gives detaljer om procesforskelle, begrundelse for at foretage ændringer og resultater fra en sammenlignelighedsundersøgelse. De væsentligste ændringer mellem aktivstofprocesversioner blev beskrevet i dossieret.

Meningsfuld oversættelse:

Procesudviklingsændringer blev opsummeret korrekt. I udviklingshistorien blev to lægemiddelprocesser brugt; Proces 1 (klinisk forsøgsmateriale) og Proces 2 (kommerciel proces). Detaljer om procesforskelle, begrundelse for ændringer og resultater af en sammenlignelighedsundersøgelse gives. De vigtigste ændringer mellem lægemiddelprocesversionerne blev beskrevet i dossieret.

Original version:

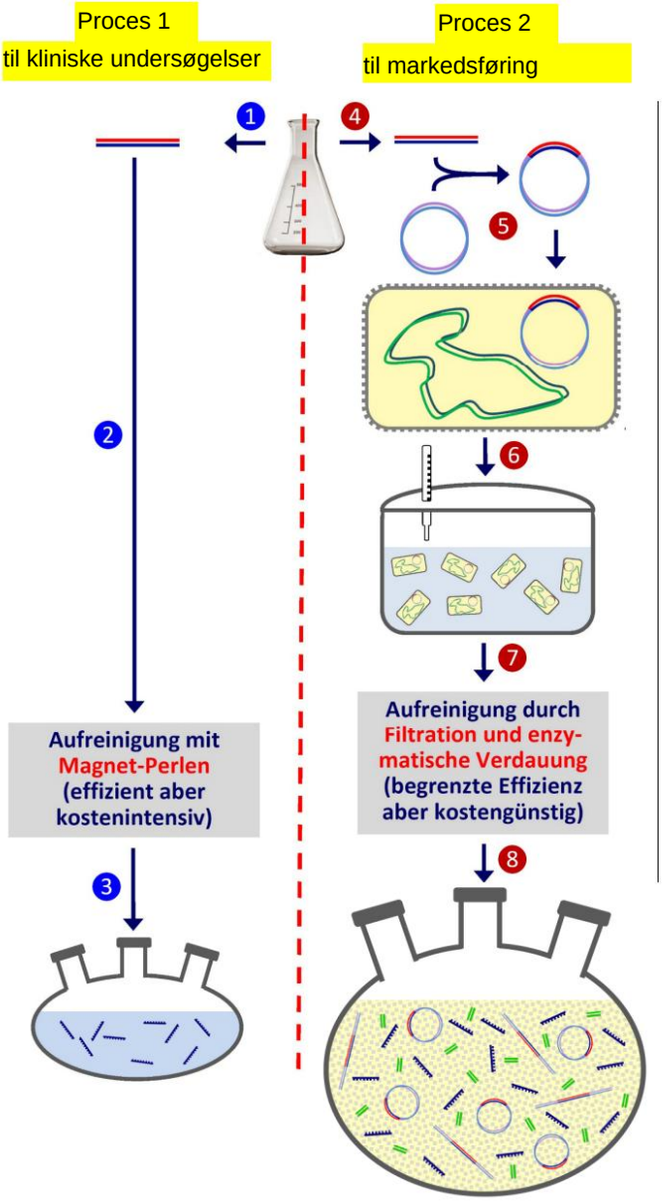
Samlet set er oplysningerne tilfredsstillende. Visse oplysninger er dog stadig afventende på grund af den meget korte tidsramme for produktudvikling og vil enten blive opdateret i dossieret umiddelbart eller yderligere behandlet i specifikke forpligtelser og andre foranstaltninger efter godkendelse. Oplysninger om fremstillingsprocessen og proceskontrol for fremstillingsstederne Andover og BNT Mainz & Rentschler er blevet leveret og anses for at være tilfredsstillende. To aktivstofprocesser er blevet brugt under udviklingen; Proces 1 og 2.
De største ændringer mellem AS-proces 1 og 2 er: øget processkala, DNA-skabelon ændret fra en PCR-skabelon til lineariseret plasmid-DNA, magnetisk perleoprensning erstattet med proteinase K-fordøjelse og UFDF-trin. Baseret på de observerede forskelle mellem batches fremstillet af aktivstof proces 1 og 2 for CQA mRNA integritet og mangel på karakteriseringsdata, blev der rejst en MO vedrørende sammenlignelighed, karakterisering og klinisk kvalifikation af det ene foreslåede acceptkriterie. Biologisk karakterisering af det aktive stof var begrænset, og der blev anmodet om yderligere data og diskussion for at adressere funktionalitet. Yderligere karakteriseringsdata for det aktive stof skal angives.

Meningsfuld oversættelse:

Samlet set er oplysningerne tilfredsstillende. Men på grund af den meget korte tidsramme for produktudvikling er visse oplysninger stadig afventende og vil enten blive opdateret i dossieret inden længe eller yderligere behandlet i specifikke tilsagn og andre foranstaltninger efter godkendelsen. Oplysninger om fremstillingsprocessen og proceskontrol for Andover og BNT Mainz & Rentschlers produktionssteder er blevet leveret og anses for tilfredsstillende. To aktive ingrediensprocesser blev brugt under udviklingen; Proces 1 og 2. De vigtigste ændringer mellem Aktiv Substance Proces 1 og 2 er: øget processkala, ændring af DNA-skabelon fra en PCR-skabelon til lineariseret plasmid-DNA, magnetisk perleoprensning erstattet af proteinase K-fordøjelse og UFDF <Ultrafiltration/Diafiltration>-trin . Baseret på de observerede forskelle mellem batcherne produceret i henhold til API-procedure 1 og 2 i forhold til CQA <Critical Quality Attribute> mRNA-integritet og manglen på karakteriseringsdata, blev der givet en MO <Major Objection / major concerns> vedrørende sammenlignelighed, karakterisering og klinisk egnethed af det foreslåede acceptkriterium. Biologisk karakterisering af den aktive forbindelse var begrænset, og der blev anmodet om yderligere data og diskussioner for at diskutere funktionalitet. Yderligere karakteriseringsdata for det aktive stof skal indsendes.

Machine Translated by Google

Figur: Produktion af BioNTechs Comirnaty mRNA-vaccine



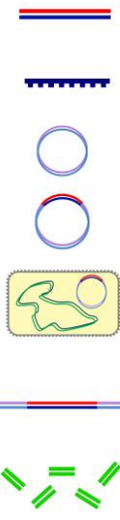
Prozess 1 für Zulassungsstudien

1. Laborsynthese der DNA-Matrize des Gens für das Spike-Protein als Vorlage für die mRNA-Sequenz und deren Vervielfältigung
2. Laborsynthese der mRNA unter Verwendung der synthetischen DNA-Matrize und anschließende präzise aber kostenintensive Aufreinigung unter Verwendung von Magnet-Perlen
3. Bereitstellung der aufgereinigten mRNA (dunkelblau) für die Verpackung in Lipid-Nanopartikel

Prozess 2 für die Vermarktung

4. Laborsynthese der Gens für das Spike-Protein als DNA
5. Integration des DNA-Gens in ein Bakterien-Plasmid und dessen gentechnisce Einbringung in die erste Bakterien-Generation
6. Vermehrung des genetisch veränderten Bakteriums (Folgegenerationen) in technischen Großanlagen
7. Gewinnung des Bakterien-Plasmids und dessen Linearisierung als DNA-Matrize, RNA-Synthese und kostengünstige groß-technische Aufreinigung hauptsächlich durch Filtration
8. Bereitstellung der aufgereinigten mRNA (dunkelblau) für die Verpackung in Lipid-Nanopartikel, jedoch mit vielfältigen Verunreinigungen, u.a. DNA einschließlich intakten und linearisierten Plasmid-Matrizen (rot umrandet)

Brugte symboler



Syntetisk fremstillet DNA skabelon

mRNA af vaccinen

Bakterieplasmid før genmanipulation

Bakterieplasmid med genetisk indsat spike-gen

Coli-bakterie med det genetisk manipulerede plasmid ved siden af sit eget DNA (grøn)

lineariseret bakterieplasmid som DNA-skabelon til storstilet produktion

Fragmenter af bakterielt DNA

© David O. Fischer 2023 (Die mRNA-Maschine)

Machine Translated by Google

3. Grænseværdier for DNA i parenterale lægemidler

Biologiske produkter kan indeholde DNA-rester fra værtscellesubstrater, men også andet rest-DNA fra produktionsprocessen. Harry Yang præsenterede tydeligt denne sammenhæng i 2013*. Det er derfor muligt, at sådan resterende DNA fører til onkogene eller infektiøse hændelser. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) etablerede en undersøgelsesgruppe i 2006 for at gennemgå WHO's krav i lyset af betydelige fremskridt inden for vaccineudvikling og undersøgelser udført af FDA's Center for Biologisk Evaluering og Forskning (CBER). Disse bestræbelser førte til ændringen af WHO's DNA-grænser

fra de tidligere 100 pg DNA pr. lægemiddeldosis til 10 ng pr. dosis, og denne værdi er blevet bredt overtaget af de regulerende myndigheder. WHO-studiegruppen var dog også enig i, at det virker fornuftigt at reducere den resterende DNA-størrelse til under 200 basepar (bp) med en samlet DNA-indholdsgrænse på 10 ng pr. dosis**. Dette blev dog i første omgang ikke taget højde for i WHO-anbefalingen.

Kun den relevante WHO-anbefaling fra 2013*** tager højde for vigtige faktorer såsom størrelsen af DNA-fragmenterne og potentielt inaktiverende trin i fremstillingsprocessen. Siden da skal ikke kun grænsen på 10 ng pr. parenteral lægemiddeldosis, men også andre faktorer tages i betragtning ved bestemmelse af det acceptable niveau af resterende DNA. Følgelig skal følgende aspekter vedrørende fremstillingsprocessen nu tages i betragtning:

(JEG) enhver reduktion i mængden af forurenende DNA

(II) enhver reduktion i størrelsen af det forurenende DNA

(III) enhver kemisk inaktivering af den biologiske aktivitet af det kontaminerende DNA

En risiko ved DNA-kontaminering skal derfor vurderes af den relevante tilladelses- eller overvågningsmyndighed på baggrund af (I) og/eller (II) og/eller (III). Denne risiko kan dog kun anses for acceptabel, hvis data viser, at passende niveauer er opnået. Hvad der kan anses for hensigtsmæssigt, skal nøje vurderes og bekræftes af den ansvarlige myndighed.

---

* Harry Yang 2013: Etablering af acceptable grænser for resterende DNA
PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology marts 2013,
67 (2) 155-163; DOI: https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00910

** WHO 2007: Møderapport Studiegruppe om cellesubstrater til produktion af biologiske stoffer.
11. og 12. juni 2007; 1-30.
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/cell-substrates/cells.final.mtgrep.ik.26_sep_07.pdf?sfvrsn=3db7d37a_3&download=true

*** WHO 2013: Anbefalinger til evaluering af dyrecellekulturer som substrater til fremstilling af biologiske lægemidler og til karakterisering af cellebanker WHO Technical Report Series No. 978, 2013
(Erstatning af Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 878), Annex 3, 22. maj 2013
www.who.int/publications/m/item/animal-cell-culture-trs-no-978-annex3

Machine Translated by Google

ICH-retningslinjen ICH-Q6B* regulerer yderligere detaljer om de ansvarlige myndigheders bestemmelse af grænseværdier for urenheder i bioteknologisk fremstillede lægemidler:

"Den absolutte renhed af bioteknologiske og biologiske produkter er svær at bestemme, og resultaterne er metodeafhængige. Derfor estimeres renheden af det aktive stof normalt ved en kombination af metoder. Ved udvælgelse og optimering af analysemetoder bør fokus være adskillelse af det ønskede produkt fra produktrelaterede stoffer og fra urenheder.

De observerede urenheder i disse produkter er opdelt i procesrelaterede og produktrelaterede urenheder:

- Procesrelaterede urenheder i lægemiddelstoffet kan omfatte cellekulturmedier, værtscelleproteiner, DNA, monoklonale antistoffer eller kromatografiske medier, der anvendes til oprensning, samt opløsningsmidler og bufferkomponenter. Disse forurenende stoffer bør minimeres ved brug af passende, velkontrollerede fremstillingsprocesser.

- Produktrelaterede urenheder i lægemiddelstoffet er molekylære varianter med egenskaber, der adskiller sig fra det ønskede produkts egenskaber og opstår under fremstilling og/eller opbevaring. For disse urenheder bør udvælgelsen og optimeringen af analytiske procedurer fokusere på at adskille det ønskede produkt og de produktrelaterede stoffer fra urenhederne.

Sag for sag og/eller kollektive acceptkriterier for urenheder bør fastlægges efter behov."

Derudover gælder kravene i den europæiske farmakopé**, især med hensyn til omfanget af de påkrævede specifikationer (se lovbestemmelser i afsnit 55 AMG):

- "Procesrelaterede urenheder fra opstrømsprocessen kan indeholde værtscelleproteiner, værtscelle-DNA eller andre mediekomponenter (f.eks. inducere, antibiotika, serum). De skal vurderes kvalitativt og kvantitativt."
- "Generelt er en oprensningsproces for parenterale vacciner i stand til at reducere det resterende værtscelle-DNA-indhold i slutprodukterne til mindre end 10 ng pr. dosis, men acceptgrænserne skal godkendes af den kompetente myndighed."

- "Resterende værtscelle-DNA: Niveauet af resterende værtscelle-DNA bestemmes ved hjælp af en passende metode, medmindre produktionsprocessen er blevet valideret for at påvise passende clearance. Kvantitativ PCR anbefales på grund af dens sensitivitet og specificitet, det kan, men andre egnede metoder kan også bruges."
- "Resterende plasmider: Hvis der anvendes en forbigående produktionsproces, skal koncentrationen af resterende kontaminerende plasmider kvantificeres."

---

* ME 1999: ICH Q6B-specifikationer: testprocedurer og acceptkriterier for bioteknologiske/biologiske produkter - Videnskabelig retningslinje https://www.ema.europa.eu/en/ich-q6b-specifications-test procedures-acceptance-criteria-biotechnological-biological-products

** Europarådet (2020): EUROPÆISK PHARMACOPOEIA. Gratis adgang til understøttende farmako-poeial-tekster inden for vacciner til human brug under corona virussygdom (COVID-19) pandemi. Opdateret pakke oktober 2020. Oversættelser fra engelsk. https:// www.edqm.eu/en/d/99080

Machine Translated by Google

Fra synopsis af reglerne anført ovenfor, følgende resultater for vurdering af DNA-kontaminering af COVID-19 mRNA-vaccinen
BioNTech (Comirnaty) følgende billede:

1. Grænseværdi

En absolut øvre grænse for kontaminering med værts-DNA og dets derivater i slutproduktet skal angives som 10 ng totalt DNA pr. vaccinationsdosis. Der skal skelnes mellem mindst følgende DNA-fraktioner, der stammer fra værtsbakterien E. Coli: DNA-template (udgangsmateriale*), plasmider og summativt andre (heterogene) DNA-fragmenter.

Dette skyldes primært de relevante anbefalinger fra WHO eller WHO institutioner samt fra den europæiske farmakopé. Disse kilder giver ikke mulighed for en kobling af grænseværdien til mængden af aktiv ingrediens i stedet for til slutproduktet. For eksempel er mængden af aktivt stof i Comirnaty givet som 30 µg tozinameran til voksne, men på grund af dette lægemiddels karakter må det antages, at denne mængde ikke kan doseres præcist. Grænseværdien på 10 ng pr. dosis er derfor baseret på mængden af injektionsvæske, der bruges til en vaccination, dvs. 300 µl for Comirnaty. Følgelig kan den indsprøjtningsklare fortynding af Comirnaty indeholde en maksimal total DNA-koncentration på 33 ng/ml.

2. På grund af det forskellige skadespotentiale skal hver procesrelateret kontaminering med forskellige DNA-fraktioner fra opstrømsprocesserne karakteriseres særskilt kvalitativt og kvantitativt med særlig vægt på DNA-skabelonen

(Udgangsmateriale*), plasmider og summativt andre (heterogene) DNA-fragmenter skal optages separat. Grænseværdier for individuelle fraktioner kræver en eksplicit officiel godkendelse baseret på en videnskabsbaseret vurdering af det specifikke skadelige potentiale, hvorved den samlede mængde på 10 ng DNA pr. dosis ikke må overskrides, og længden af DNA-arten ikke må overstige længde på 200 bp offentliggjort af WHO i 2007 bør overstige.

Især medfører bestemmelserne i Den Europæiske Farmakopé behovet for at bestemme forureningsmønstrene for de forskellige DNA-fraktioner i slutproduktet på en fuldt diversificeret måde, da dette er den eneste måde at vurdere et eventuelt reelt potentiale for skade på det samlede billede . Derudover er der reglerne i ICH Guideline Q11 med hensyn til urenheder til DNA-skabelonen som udgangsmateriale* ved fremstilling af mRNA, fordi alle urenheder i slutproduktet kommer fra denne kilde, dvs. fremstillingen af udgangsmaterialet " DNA skabelon". DNA.

3. I den praktiske implementering af kontrollen med DNA-kontamination i mRNA-vacciner er det derfor nødvendigt at tage følgende skridt i betragtning:

a) Bestemmelse af total DNA i slutproduktet, der ikke overstiger grænsen på 33 ng/ml kan tages.

b) Bestemmelse af grænseværdier for de enkelte DNA-fraktioner, især:
- Værtscelle-DNA og dets fragmenter
- Plasmider og deres fragmenter
- DNA-skabeloner og deres fragmenter

c) Procesvalidering og kontrol af, om processernes stabilitet tillader at begrænse behovet for diversificeret bestemmelse af DNA-fraktionerne. Afhængigt af valideringsresultatet skal detaljerne i rutinetestningen godkendes af myndighederne.

---

* ICH 2013:ICH Q11 Udvikling og fremstilling af lægemiddelstoffer https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances chemical-entities-biotechnological-biological

Machine Translated by Google

4. Bestemmelse af total DNA-kontamination i

Batcher af BioNTechs m-RNA-vaccine Comirnaty, der blev markedsført i Tyskland

Efter at McKernan og kolleger i USA fandt drastisk DNA- og plasmidkontamination ved undersøgelse af mRNA-vaccinen Comirnaty fra BioNTech, blev fem stadig forseglede partier af denne vaccine, som var blevet markedsført i Tyskland og tidligere godkendt af Paul, også kontrolleret. på lignende måde -Ehrlich Institute (PEI) var blevet frigivet.

Alle relevante undersøgelser blev udført af det anerkendte medicinsk-molekylærbiologiske laboratorium MMD i Magdeburg under ledelse af prof. Dr. Brigitte König gennemførte. Prof. König underviser som universitetsprofessor i Magdeburg og Leipzig og har over 500 peer-reviewede videnskabelige publikationer.

Analysecertifikat 1 af 2

MMD

MMD GmbH & Co. KG | Breiter Weg 10 A | 39104 Magdeburg

Dr. Jürgen O. Kirchner
Dipl. Biol., MBA
[redacted]

Analysenergebnisse 21. August 2023

Sehr geehrter Herr Dr. Kirchner,

die Analyse einer Charge des Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) von Biontech/Pfizer auf ihren DNA-Gehalt sowie auf die Anwesenheit von BNT162b2 spezifischen Plasmiden ergab folgendes Ergebnis:

BNT162b2		DNA-Gehalt	Plasmide
Chargennummer	Verfallsdatum	ng/µl	
GH9715	06/2023	9,45	nachweisbar

Untersucht wurde eine Durchstechflasche der Charge GH9715 mit der aufgedruckten Haltbarkeit von 06/2023. Die Probe wurden unter Einhaltung der Kühlkette im Labor versiegelt am 1.6.2023 angeliefert und dort bis zur Analyse am 28.06.2023 bei 2 bis 8 C gelagert. In das Mehrdosenbehältnis mit violettem Deckel der Charge GH9715 wurden 1,8 ml einer sterilen Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent gespritzt. Analysiert wurde jeweils das gebrauchsfertig verdünnte Präparat.

Mit freundlichen Grüßen

Brigitte König

Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König

Magdeburg Molecular Detections
MMD GmbH & Co. KG

Verwaltung:
Breiter Weg 10 A
39104 Magdeburg
Telefon +49 391 5353797
Telefax +49 391 5353845
E-Mail info@mmd-web.de
Internet www.mmd-web.de

Labor:
Brennneckestraße 20 (ZENIT II)
39118 Magdeburg
Telefon +49 391 6117209
Telefax +49 391 6117208
E-Mail labor@mmd-web.de

Bankverbindung:
BIC:
DEUT DE DBMAG
IBAN:
DE20 8107 0024
0129 3794 00

Geschäftsführer:
Prof. Dr. Brigitte König
Rüdiger Berndt

Registergericht:
Amtsgericht Stendal
HRA-Nr. 1950

Machine Translated by Google

Analysecertifikat 2 af 2

MMD GmbH & Co. KG | Breiter Weg 10 A | 39104 Magdeburg

Dr. Jürgen O. Kirchner
Dipl. Biol., MBA
[redacted]

Analysenergebnisse 21. August 2023

Sehr geehrter Herr Dr. Kirchner,

die Analyse mehrerer Chargen des Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) von Biontech/Pfizer auf ihren DNA-Gehalt sowie auf die Anwesenheit von BNT162b2 spezifischen Plasmiden ergab nachfolgend aufgeführtes Ergebnis.

Untersucht wurden mehrere Durchstechflaschen des Impfstoffs Comirnaty. Es handelte sich um ungeöffnete Vials. Die Proben wurden unter Einhaltung der Kühlkette ins Labor der MMD GmbH & Co. KG geliefert und dort bis zur Analyse bei 2 bis 8 C gelagert. Die ungeöffneten Impfstoffbehälter wurden mit je 1,8ml steriler 0,9%iger NaCl-Lösung versetzt.

BNT162b2		DNA-Gehalt	Plasmide
Chargennummer	Verfallsdatum	ng/µl	
FW1374	09/2022	7,78	Ja
343961B	06/2022	3,38	Ja
ACB5517	02/2022	11,8	Ja
FP1972	04/2022	2,78	Ja

Mit freundlichen Grüßen

Brigitte König

Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König

Magdeburg Molecular Detections
MMD GmbH & Co. KG

Verwaltung:
Breiter Weg 10 A
39104 Magdeburg
Telefon +49 391 5353797
Telefax +49 391 5353845
E-Mail info@mmd-web.de
Internet www.mmd-web.de

Labor:
Brenneckestraße 20 (ZENIT II)
39118 Magdeburg
Telefon +49 391 6117209
Telefax +49 391 6117208
E-Mail labor@mmd-web.de

Bankverbindung:
BIC:
DEUT DE DBMAG
IBAN:
DE20 8107 0024
0129 3794 00

Geschäftsführer:
Prof. Dr. Brigitte König
Rüdiger Berndt

Registergericht:
Amtsgericht Stendal
HRA-Nr. 1950

DNA-indhold i fem forseglede batches af BioNTechs Comirnaty mRNA-vaccine

BioNTech Oplade	Udløbsdato	af DNA/µl	DNA af/Dosis	Multiple af DNA Grænseværdi på 10 ng	Plasmiddetektion
GH9715	06/2023	9,45	2835	284-fach	OG
FW1374	09/2022	7,78	2334	233-fach	OG
343961B	10/2022 3,38 04/2022		1014	101-fach	OG
ACB5517	11,80 04/2022		3540	354-fach	OG
FP1972		2,78	834	83-lille	OG

Machine Translated by Google

Først og fremmest skal det bemærkes, at alle fem undersøgte batches indeholder plasmider.
Dette beviser, at produktionen foregik efter den såkaldte proces 2, det vil sige i masseproduktion ved hjælp af DNA-skabeloner, der blev opnået fra bakterielle plasmider. I alternativ proces 1 spiller plasmider ingen rolle; de optræder simpelthen ikke i den. Set sammen med resultaterne fra McKernan og kolleger kan det derfor antages, at partier af COVID-19 mRNA-vaccinen Comirnaty fra BioNTech produceret efter proces 2 generelt er stærkt forurenet med DNA af produktionshensyn, i en dimension, der utvivlsomt er resultaterne af lægevidenskaben går langt ud over, hvad der er forsvarligt.

Hvad dette betyder videnskabeligt, er udførligt præsenteret i talrige publikationer om emnet DNA-kontaminering i parenterale lægemidler, ikke kun af videnskabsmænd, men også af WHO og europæiske institutioner. En aktuel detaljeret litteraturanalyse om dette emne kan findes i appendiks til dette dokument.

For at vurdere betydningen af DNA-kontaminering er det væsentligt
at definere en grænseværdi i henhold til videnskabelige standarder. Dette er vigtigt, simpelthen fordi i laboratorieforsøg i prøver, der ikke ligefrem er destilleret vand, måles værdien "nul" praktisk talt ikke, men i stedet er der normalt mindst en "baggrundsstøj". I det foregående kapitel blev det vist, at grænseværdien for DNA-kontaminering i parenterale lægemidler i mange år har været fastsat internationalt til en værdi af 10 ng pr. indgivet dosis.

Især i betragtning af den lange anvendelsesperiode for denne grænseværdi er det fuldstændig uforståeligt, at overskridelsen her, som var mere end flere hundrede gange højere, så konsekvent kunne ignoreres. Derfor er spørgsmålet:

• Hvordan var det muligt? • Hvem
er ansvarlig for dette? • Og hvordan kan det
samme eller værre forhindres i fremtiden?

Disse spørgsmål skal stilles med særlig vægt, fordi vi har at gøre med intet mindre end et hidtil uset bedrageri, der ikke kun påvirker milliarder af menneskers helbred og liv, men også sætter spørgsmålstegn ved vores genetiske identitet. Hvis det ikke lykkes os at finde svarene på disse spørgsmål nu, vil det, der viser sit ansigt her, udvikle sin egen dynamik, som ikke længere er tilgængelig for forfatningsmæssig kontrol.

Er det en overdrivelse?
Næppe sandsynligt.

Machine Translated by Google

I lyset af disse fund, som påvirker mRNA-vaccinebatches i USA og Europa, må man spørge, hvorfor dette ikke blev taget i betragtning af producenter og myndigheder. Et eksempel på dette er følgende tabel, som er taget fra en relevant EMA-rapport*.

Table S.3.2-1 Residual DNA Template Results for Clinical, Initial Emergency Supply and Process Performance Qualification COVID-19 Vaccine BNT162b2 Drug Substance Batches (Andover)

Batch		20Y513C101	20Y513C201	20Y513C301	20Y513C401	20Y513C501
Sample	Acceptance Criteria	Results				
Drug Substance	≤ 330 ng DNA / mg RNA	17	29	10	23	211

Tre vigtige aspekter er udtrykt her:

1. **Det samlede DNA-indhold er ikke oplyst, men kun det, der er tilbage i det aktive stof DNA skabeloner. Tilbageværende plasmider eller fragmenteret DNA blev naturligvis ignoreret, for ellers ville reglerne for seriøs videnskab betyde, at ikke *"Residual DNA Template"* men *"Total DNA Content"* ville være blevet specificeret.**
2. **Grænseværdien, der skal underskrides, er her ikke angivet som 10 ng pr. vaccinationsdosis, men som 330 ng DNA pr. mg RNA. Dette er formentlig en beregnet værdi som følger: Comirnaty indeholder 30 µg af den aktive RNA-ingrediens tozinameran pr. dosis, så det er beregnet, at 10 ng DNA er tilladt ved denne dosering. Da 30 mg passer 33 gange i én mg, ganges den tilsvarende grænseværdi for DNA på 10 ng med 33, hvilket igen resulterer i 330 ng DNA/mg tozinameran som grænseværdi.**
3. **Beregningen vist under 2. afslører, at DNA-forureningen ikke blev bestemt i slutproduktet, men kun i det aktive stof tozinameran, fordi denne måles i mg vejes. Andre DNA-forurenende stoffer forbliver tilsyneladende ignoreret, i modsætning til relevante lovbestemmelser.**

Resultaternes betydning:

DNA-kontamineringen fundet i BioNTech-vaccinen med grundlæggende funktionelt DNA overskrider grænseværdien angivet af EMA med flere hundrede gange. Dette DNA-indhold er dog ikke vist i brugsanvisningen eller i specialistinformationen, da ingredienser i et lægemiddel, der er defineret som urenheder, ikke kan identificeres. I den forbindelse må der dog stilles spørgsmålstegn ved, om der reelt er tale om kontaminering med DNA, eller om DNA'et ikke også bidrager til den farmakologiske effekt af denne vaccine.
dette er i det mindste delvist en bærer af det aktiverbare gen af spikeproteinet. Dette DNA er derfor grundlæggende egnet til at tvinge den vaccinerede persons celler til at producere spidsproteinet - ud over spidsproteinet, som dannes ud fra det indførte mRNA.
Ifølge de foreliggende resultater kan dette i det mindste antages for vaccinationsproduktet, som er fremstillet ved den proces, der er nævnt af EMA Process 2, det vil sige den kommercielt markedsførte vaccine. Men det betyder igen, at vaccinens DNA-komponenter, som her omtales som urenheder, skulle indberettes som en ekstra aktiv ingrediens.

---

* **EMA 2020:** ***Rapportør Rolling Review kritisk vurderingsrapport, Kvalitetsaspekter COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech***
EMEA/H/C/005735/RR/xxx (19. november 2020)

Machine Translated by Google

5. Vurdering af DNA-kontamineringsrisikoprofilen for BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine

5.1. Kontaminering med plasmider - et generelt kvalitetsproblem

Ifølge EMA's vurderingsrapport fra februar 2021 er de stoffer, der bruges til at fremstille BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine, udvundet fra coli-bakterier ved hjælp af proces 2
Plasmider lineariserede før mRNA-produktion. Dette er et trin, der er nødvendigt for transkription og derfor for produktionen af mRNA'et. Tilstedeværelsen af hele plasmider i slutproduktet viser imidlertid, at linearisering sædvanligvis er ufuldstændig. Det er derfor usandsynligt, at dette ikke blev bemærket under kvalitetskontroller i produktionsprocessen.

Hvis ufuldstændigheden af linearisering af plasmiderne accepteres af BioNTech, men også af overvågningsmyndighederne, tyder det på, at der er et grundlæggende problem i produktionen, som åbenbart ikke kunne løses. Den grundlæggende karakter af kontamineringen af mRNA-vacciner med plasmider bliver tydeligt af det faktum, at dette problem ikke kun gælder for de mRNA-vacciner, der markedsføres af BioNTech, men også for dem fra Moderna, ifølge forskning udført af McKernan og kolleger.

Der blev tilsyneladende ikke draget nogen konklusioner af dette, og i stedet kapitulerede de over for dette problem. Det må derfor antages, at produktionen af mRNA-vacciner ifølge proces 2 til fremstilling i industriel skala er utilstrækkelig i forhold til tilvejebringelsen af DNA-skabelonerne og derfor kan udføres regelmæssigt med en betydelig grad af kontaminering. Dette sætter igen spørgsmålstegn ved, om kravene i "Good Manufacturing Practice" (GMP) vedrørende proces 2 overhovedet bliver overholdt.

Det næste trin efter afslutningen af transkriptionsprocessen, dvs. dannelsen af mRNA,
er nedbrydningen af de ikke længere nødvendige lineariserede DNA-plasmider til nukleotider af enzymer (DNaser) for at eliminere forurening af slutproduktet med DNA på dette tidspunkt i fremstillingsprocessen (Proces 2). Nedbrydningsprodukterne, dvs. de nu isolerede nukleotider af DNA'et, bør adskilles fra under den efterfølgende filtrering. Den meget høje kontaminering af frigivne vaccinepartier med DNA viser imidlertid, at DNA-fordøjelsestrinnet i proces 2 også er ekstremt utilstrækkeligt. Efter den utilstrækkelige linearisering af plasmider med den utilstrækkelige fordøjelse af DNA af DNaser, er der et andet alvorligt produktionsproblem, der alvorligt sætter spørgsmålstegn ved slutproduktets sikkerhed.

I sin første offentliggjorte vurderingsrapport kritiserede EMA den utilstrækkelige kvalitetskontrol af den enzymatiske fordøjelse af DNA-kontamination
men ikke de mulige konsekvenser for produktsikkerheden og gav naturligvis ingen afhjælpning. Sidstnævnte kunne også være en indikation af, at proces 2 er uegnet til masseproduktion, og at EMA i det stille accepterede den resulterende DNA-kontaminering for at muliggøre tilgængeligheden af det endelige produkt - også selvom dette giver anledning til bekymring om produktsikkerheden. Det kan dog også være tilfældet, at produktionen af mRNA-vacciner baseret på bakterieplasmider ifølge proces 2

er generelt uegnet til opskalering, dvs. produktion i stor skala.

Dette problem er åbenbart så stort, at folk formentlig har opgivet at forsøge at bringe DNA-indholdet under grænsen på 10 ng pr. dosis ved at modulere produktionen. Så som fastsat af WHO og europæiske institutioner, er det ikke det samlede DNA, der sammenlignes med denne grænse, men kun de DNA-matricer, der stadig er i slutproduktet. DNA, der er større eller mindre, ser ud til at blive fuldstændig ignoreret. Hvis dette er tilfældet, vil det sandsynligvis være af høj strafferetlig relevans (§§ 5 sammenholdt med 95 AMG).

Machine Translated by Google

5.2. Risikoen for insertionsmutagenese

Man ved, at mRNA-vaccinernes lipid-nanopartikler og dermed også den DNA-forurening, som er indeholdt i dem, stort set kan trænge ind i alle menneskelige celler, således at den integration, der finder sted dér, udføres af McKernan og kolleger, samt det tyske laboratorium. Plasmid-DNA fundet i mRNA COVID-19-vaccinen kan ikke udelukkes fra starten. Ydermere har det været kendt i årtier, at introduktionen af fremmed DNA i humane celler giver organismen den grundlæggende mulighed for at inkorporere dette fremmede DNA i det menneskelige genom på en stabil og irreversibel måde, hvilket i sidste ende altid repræsenterer en mutation af det menneskelige genom. Denne proces med indsættelse af fremmed DNA kaldes insertionsmutagenese*.

Processen med insertionsmutagenese og de tilhørende mutationer er genstand for intensiv forskning.
Resultatet af insertionsmutagenese
De genotoksiske virkninger af fremmed DNA er generelt opdelt i tre grupper:

a) Genregulering: Transkriptionelle og epigenetiske reguleringsmekanismer kan påvirkes, hvilket forårsager, at proteinekspression bliver dysreguleret med uforudsigelige og uønskede resultater*.

b) Geninaktivering: Indsættelse af DNA i værtsgenomet kan foregå inde i et gen, således at genets funktion forhindres. Dette kan føre til tab af væsentlige ting
Proteiner i cellen og dermed potentielt føre til udvikling af en lang række sygdomme, herunder kræft*.

c) Genaktivering: Visse regulatoriske og andre genomiske sekvenser kan aktiveres. Dette kan øge syntesen af visse proteiner i cellen, hvilket også udgør en kræftrisiko. Da de nyskabte cancerceller kan modnes til klinisk manifeste tumorer, er denne type integration nu en almindelig teknik i

tumorbiologi**.

Forekomsten af maligne sygdomme på grund af DNA-integration og den resulterende onkogenaktivering blev allerede påvist i 2000 i et klinisk studie med en retroviral vektor
Behandling af børn med SCID-X1 (svær kombineret immundefekt) bevist***.

---

*	EMA 2013:	Refleksionspapir om håndtering af kliniske risici, der stammer fra insertionsmutagenese EMA/CAT/190186/2012 (19. april 2013) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/refleksionspapir-håndtering-kliniske-risici-deriving-insertional mutagenese_en.pdf
**	Bushman, FD 2020:	Retroviral insertionsmutagenese hos mennesker: bevis for fire genetiske mekanismer, der fremmer udvidelse af celleklon Mol. Ther., 28 (2020), s. 352-356; https://breast-cancer research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr1376
***	Cavazzana-Calvo et al. 2000:	Genterapi af alvorlig kombineret immundefekt hos mennesker M (SCID)-X1 diease Science. 2000;288:669-672.
***	Hacein-Bey-Abina, et al. 2003:	LMO2-associeret klonal T-celleproliferation hos to patienter efter genterapi for SCID-X1 Science 302: 415-419,

Machine Translated by Google

På det tidspunkt fandt man ud af, at tre år efter behandlingen udviklede 2 ud af 10 børn, der blev behandlet på denne måde, leukæmi. Årsagen var integrationen af DNA i nærheden af en
Kræftgen identificeret. Derfor advarede forfatterne af denne undersøgelse allerede dengang
at en observationsperiode på 6 måneder efter behandling med DNA-aktive ingredienser ikke er tilstrækkelig til at opdage langtidsbivirkninger af denne type.

Dette gør det klart, hvor væsentlige grundige og langsigtede undersøgelser af mulige genotoksiske effekter er, herunder for det fremmede DNA, der kan indføres i den menneskelige organisme med BioNTechs mRNA COVID 19-vaccine. Disse mangler dog stadig, ifølge EMAs vurderingsrapport fra februar 2021 med udtrykkelig godkendelse fra EMA og EU-Kommissionen. Den massive DNA-forurening, der nu er fundet af McKernan og kolleger, samt det tyske laboratorium, rejser nu dette spørgsmål på niveau med de lokale tilsynsmyndigheder, som er ansvarlige for at føre tilsyn med produktionsfaciliteterne, hvorfra DNA-forureningen kommer. Disse skal nu straks kontrolleres for at se, om den fremstillingstilladelse, der kræves for hvert sted, kan opretholdes.

BioNTechs svar på en forespørgsel om mRNA-vaccinens detaljer via e-mail, hvori det fremgår, at DNA i vacciner kan føre til insertionsmutationer. Dette skal derfor også gælde for DNA-urenhederne i BioNTech mRNA-vaccinen:

#[7488] Presseforespørgsel

Fra: medinfo@BioNTech.de
An: jokirchner@xxxx[redacted]

Dato: 15.01.2021 10:45:01

Kære læge. Jürgen O. Kirchner,

Tak for din e-mail og din interesse for BioNTech COVID-19-vaccine.

[Udeladelse]

3. Med mRNA er risikoen for insertionsmutagenese udelukket i modsætning til DNA-baserede vacciner.

På grund af den måde, hvorpå mRNA-vacciner virker, hvor messenger-RNA'et bærer den genetiske information, og dets information udtrykkes i cellens cytoplasma, er der ingen risiko for insertionsmutagenese. Anderledes forholder det sig med DNA-baserede vacciner: Disse kan integreres i modtagercellens genom på et tilfældigt sted og dermed udløse en mutation.

[Udeladelse]

Med venlig hilsen,

Dit BioNTech serviceteam

Machine Translated by Google

5.3. Risikoen for langvarig ekspression af spidsproteinet

T7-promotoren, som er placeret foran genet for spidsproteinet på plasmidet fundet af McKernan og kolleger i BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine, spiller en væsentlig rolle i aktiveringen af dette gen. Men da T7-promotoren ikke er blevet videnskabeligt endelig karakteriseret, kan det ikke udelukkes, at spidsproteinet afhængigt af de specifikke omstændigheder aflæses fra plasmid-DNA'et i en ubestemt mængde og syntetiseres af den menneskelige celle. Dette kan muligvis være en forklaring på den langvarige sporbarhed af spidsprotein i kroppen, som allerede er fundet flere gange hos vaccinerede.

Risikoen for at integrere intramuskulært administreret plasmid-DNA i genomisk DNA blev første gang påvist i en musemodel i 2004*. Det har siden vist sig, at integrationen af plasmid-DNA i værtsgenomet bliver mulig, når værtscellen gennemgår celledeling. For mennesker er stamceller og progenitorceller i alle organer særligt delende celler i denne forstand. Især hudceller, celler i mave-tarmkanalen, blodceller og knoglemarvsceller gennemgår konstant og hurtig celledeling. Hver celledeling involverer opløsning af cellekernen og dermed eksponering af cellens kromosomale (genomiske) DNA, således at plasmid-DNA kan komme i tæt kontakt med det menneskelige kromosomale DNA og integreres i genomet ved passende menneskelige cellemekanismer.

Samlet set er mekanismen for indsættelse af fremmed DNA i pattedyrceller endnu ikke tilstrækkeligt forstået på molekylært niveau. Derfor er der stadig et stort behov for forskning i denne henseende. Særligt vigtigt i denne sammenhæng er spørgsmålet om persistensen af plasmider, der engang er trængt ind i en divisionskompetent human celle. Jo længere disse varer, desto højere er risikoen for insertionsmutagenese, dvs. risikoen for, at plasmiderne, der bærer genet for spikeproteinet, bliver integreret i den vaccinerede persons genomiske DNA, og derfra vil en ukontrolleret produktion af spikeprotein finde sted.

Selvom risikoen for at integrere plasmid-DNA i det genomiske DNA fra mennesker eller dyr har været kendt i årtier, er der stadig ingen tilstrækkelige data om hyppigheden af denne forekomst eller de nøglefaktorer, der påvirker den. Så længe dette forbliver tilfældet, kan en vurdering af denne risiko i det mindste foretages på baggrund af indsamlede data om integrationshyppigheden af adenovirus-DNA. I denne forstand fandt en undersøgelse udført på mus i 2022 en integrationsfrekvens på op til 0,005 pr. celle (leverceller, som adenoviruset var trængt ind i). Det betyder, at i én ud af 200 celler, der var inficeret med adenovirus, blev det virale DNA integreret i det genomiske DNA og dermed insertionsmutagenese**. Denne værdi er mere end alarmerende, når den forekommer i mangel af mere specifikke data for et lægemiddel på markedet såsom mRNA COVID-19

BioNTech-vaccine skal accepteres som tænkelig.

---

* Wang, Z. et al. 2004: Påvisning af integration af plasmid-DNA i værtsgenomisk DNA efter intramuskulær injektion og elektroporation
Gene Ther. 11(8):711-21; doi: 10.1038/sj.gt.3302213

** Wang, Z. et al. 2022: Karakterisering af integrationsfrekvens og indsættelsessteder af adenovirus DNA i muselever genomisk DNA efter intravenøs injektion
Gene Ther; 29(6):322-332; doi: 10.1038/s41434-021-00278-2

Machine Translated by Google

Men det er præcis tilfældet givet de tilgængelige data om forurening af denne vaccine med DNA. Der skal dog fremlægges dokumentation for sikkerheden for ethvert lægemiddel på markedet, ellers er markedsføring af det, samt behandling med det, strafbart efter lægemiddelloven (§ 5 AMG sammenholdt med § 95 AMG).

Skadeligheden ved langvarig ekspression af spidsproteinet af celler i den menneskelige krop skyldes helt sikkert autoimmune komplikationer. Ifølge aktuelle forskningsresultater vil især komplementmedierede inflammatoriske reaktioner sandsynligvis spille en væsentlig rolle (detaljerede forklaringer om dette emne kan findes i bogudgivelsen af David O. Fischer: The mRNA Machine).

5.4. Risikoen for antibiotikaresistens i kroppen hos de vaccinerede

McKernan og kolleger identificerede ikke kun et gen for spidsproteinet på plasmidet fundet i BioNTechs mRNA COVID-19-vaccine, men også et gen for kanamycinresistens. Dette gen kan dog også etablere resistens over for antibiotikummet kanamycin i humane celler, såvel som krydsresistens over for andre antibiotika af aminoglycosidgruppen, såsom gentamycin, neomycin, streptomycin og dibekacin.

En sådan cellulær multiresistens over for aminoglykosider kan spredes til skadelige bakterier, der har invaderet kroppen gennem horisontale genudvekslingsprocesser, hvilket igen kan gøre bekæmpelsen af dem betydeligt vanskeligere. En sådan menneskekrops egen resistens over for antibiotika udgør derfor også en alvorlig risiko, som ud fra den nuværende viden kan have uoverskuelige konsekvenser.

5.5. Pligt til langtidsobservation som følge af US Food and Drug Administration

I denne sammenhæng er det essentielt, at de nuværende anbefalinger fra US Food and Drug Administration (FDA) for lægemidler, der kan integreres i genomet, kræver et langsigtet observationsstudie (LTFU) på op til 15 år*. Det er nødvendigt at inkludere undersøgelse af nye maligniteter, hæmatologiske lidelser, forekomst eller forværring af neurologiske lidelser, autoimmune sygdomme eller potentielt produktrelaterede infektioner.

Til dato er disse state-of-the-art videnskabelige retningslinjer ikke blevet implementeret med hensyn til mRNA-vacciner - tilsyneladende i uvidenhed om den massive forurening af disse lægemidler med DNA og især i form af plasmider. Men nu hvor McKernan og kolleger samt et tysk laboratorium har påvist den massive DNA-kontaminering af disse vacciner til batcher, der er markedsført i Tyskland, er der et presserende behov for at genoverveje dette. I denne forstand skal de strenge standarder, der allerede er blevet en selvfølge for andre lægemidler, der indeholder nukleinsyrer, der potentielt integreres i det menneskelige genom, straks anvendes på mRNA-vacciner.

* US Food and Drug Administration 2020: Langtidsopfølgning efter administration af genterapiprodukter

https://www.fda.gov/media/113768/download

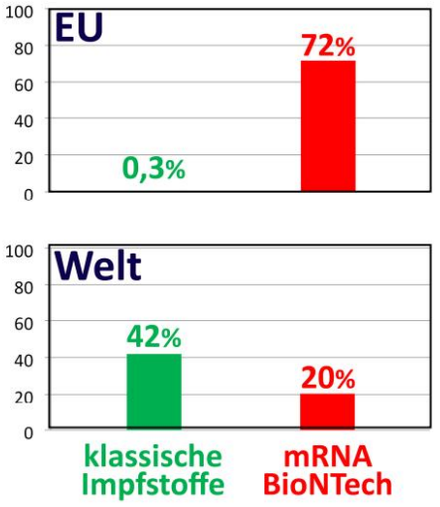
Machine Translated by Google

Epilog: Har mRNA-vacciner fordele i forhold til klassiske

vaccinationsplatforme?

Det hævdes gentagne gange, at BioNTech mRNA-vaccinen har reddet millioner af liv verden over, som ville være gået tabt uden den. Men der er ingen valide undersøgelser, der kunne bevise dette. Påstanden om, at BioNTech-vaccinen var tilgængelig særlig hurtigt, er heller ikke sand. Kina stolede på den gennemprøvede teknologi med inaktiverede vacciner og gjorde dem tilgængelige lige så hurtigt, som Vesten lavede sine genetiske vacciner. I sidste ende havde BioNTech-vaccinen ifølge WHO's salgstal kun en global markedsandel på 20 %, men repræsentanterne for klassiske inaktiverede eller proteinvacciner havde mere end det dobbelte:

Markedsandele af COVID-19-vacciner



ifølge David O. Fischer 2023: The mRNA Machine Book-udgivelse, ny udgave juli 2023 ISBN 9 783752 692426

Da udviklingen af mRNA-teknologi begyndte for 30 år siden, var den bioteknologiske produktion af proteiner meget sværere, end den er i dag. Produktionen af mRNA syntes at være et værdifuldt alternativ, især når det drejede sig om individualiseret vaccination, som blev anset for særligt lovende til behandling af kræft.

I mellemtiden har ikke kun mRNA-teknologien, men også den bioteknologiske produktion af selv komplekse proteiner udviklet sig markant. Enhver, der gerne vil bruge et skræddersyet protein som antigen i en vaccine, kan nu også bestille det fra specialiserede udbydere til individualiserede behandlingsforsøg. Det er tilstrækkeligt at specificere aminosyresekvensen for det ønskede protein, hvis viden er afgørende for fremstillingen af en lignende mRNA-vaccine. Resten er rutine.

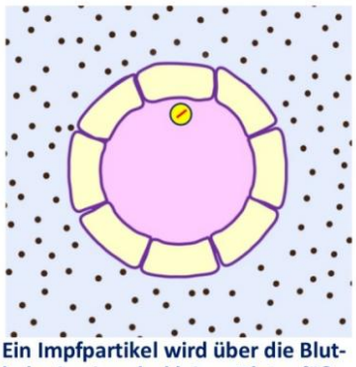
Dette var også tilfældet med spidsproteinet fra SARS-CoV2-viruset: Kort efter at aminosyresekvensen for dette protein blev offentliggjort, blev det produceret bioteknologisk og udbudt kommercielt til forskningsformål. I lyset af dette burde man ikke have spurgt, hvorfor dette protein blev valgt til dets anvendelse som vaccineantigen mod COVID-19 i stedet for i dyrkede insektceller, som det f.eks. gøres for Novavax's COVID-19 proteinvaccine, via mRNA -medieret genetisk manipulation af celler bør produceres for vaccinerede mennesker? Der synes dog ikke at være et klart, videnskabeligt holdbart svar.

Siden godkendelsen af BioNTech mRNA-vaccinen mod COVID-19 har der i stedet været talrige indikationer på, at denne vaccine, der gentagne gange præsenteres som yderst veltolereret af embedsmænd, er fyldt med skræmmende forskellige risici. Det drejer sig især om betændelsesreaktioner, der stammer fra små og bittesmå kar, og som jævnligt findes ved obduktioner af vaccinerede personer, der døde kort efter vaccination.

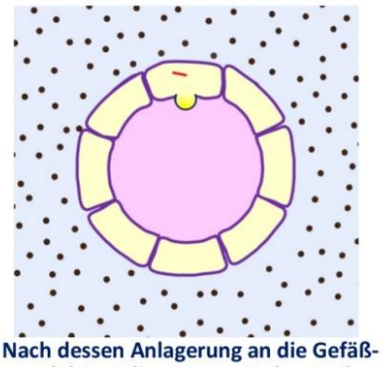
Machine Translated by Google

Nedenfor er et diagram over den mulige mekanisme af disse betændelser, som kan forekomme stort set overalt i kroppen og kræver, at vaccinen kommer ind i blodbanen*.
At sidstnævnte praktisk talt altid er tilfældet, var resultatet af tilsvarende dyreforsøg (ÿ side 2) :

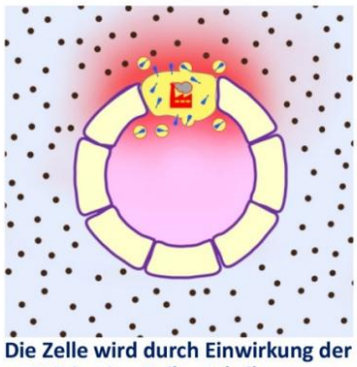
Querschnitt eines sehr kleinen Blutgefäßes: Mechanismus der Entzündung durch Spikeproduktion



Ein Impfpartikel wird über die Blutbahn in ein sehr kleines Blutgefäß getragen



Nach dessen Anlagerung an die Gefäßwand dringt die mRNA mit dem Spike-Gen dort in eine Zelle ein.



Die Zelle wird durch Einwirkung der mRNA in eine Spike-Fabrik umgewandelt, das Spike wird freigesetzt und aktiviert das Komplementsystem.

Das Komplementsystem verursacht dann, dass sich die Umgebung des ganzen Gefäßes entzündet.

Im histologischen Bild ist dies daran zu erkennen, dass Lymphozyten die Gefäßwand durchwandern und im umliegenden Gewebe zur Entzündung beitragen.

Ausgehend von diesen kleinen entzündeten Blutgefäßen kommt es zum Übergriff der Entzündung auf das umliegende Gewebe.

Dass dies so ist, haben die Pathologen Arne Burkhardt, Walter Lang und Michael Mörz nachgewiesen und in mikroskopischer Digitalfotografie eindrucksvoll dokumentiert.*

© David O. Fischer 2023 (Die mRNA-Maschine)

Men hvordan kan det være, at vi først gradvist opdager sådanne mekanismer?
Burde dette ikke have været undersøgt inden godkendelse? Korrekt, det siger de gældende regler, men i EMA testrapporten fra februar 2021 om mRNA-vaccinen fra BioNTech - her kaldet BNT 162b2 - er følgende oversat fra engelsk:

"Ingen sekundær farmakodynamisk, sikkerhedsfarmakologi eller interaktionsundersøgelser er blevet udført med BNT162b2." **

Det betyder intet mindre end, at væsentlige sikkerhedsundersøgelser blev overset på vejen til godkendelse.
Hvilke konsekvenser det har for vaccinerede mennesker
og har, især på længere sigt, kun kan vise sig gradvist.

---

* David O. Fischer 2023: MRNA-maskinen - optegnelse over en sand tragedie
Bogudgivelse, ny udgave juli 2023, ISBN 9 783752 692426

** EMA 2021: Vurderingsrapport Comirnaty fra 19. februar 2021
Procedure nr. EMEA/H/C/005735/0000, EMA/707383/2020 Corr.1
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment report/
comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

Machine Translated by Google

www.genimpfstoffe.de jokirchner@email.de

Vedhæftet fil

Kildeanalyse:

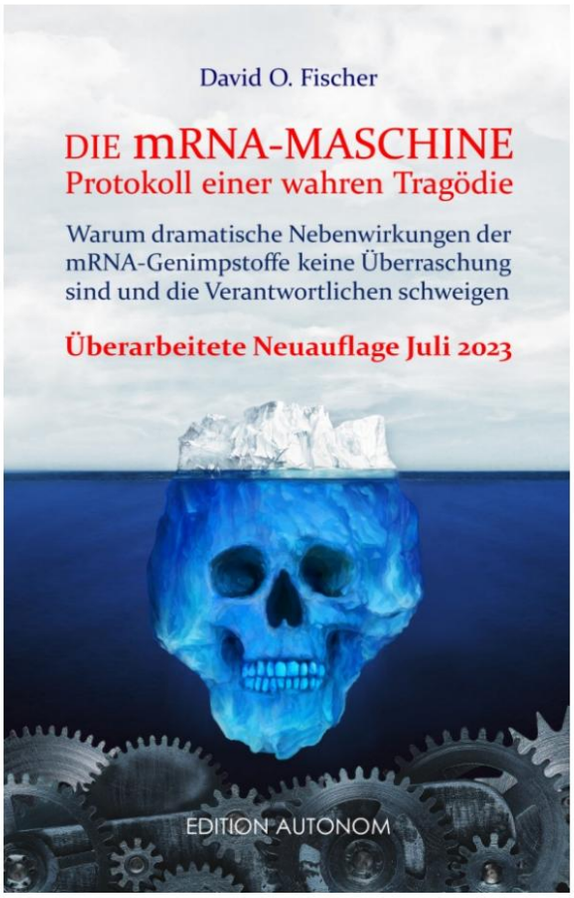
Risikoen for utilsigtet genetisk
Modifikation af menneskelige celler med DNA

Kontaminering i parenterale lægemidler

(26 sider)

Denne kildeanalyse kan stilles til rådighed efter anmodning.

Machine Translated by Google



David O. Fischer 2023:

mRNA maskinen -

Protokol om en sand tragedie

Bogudgivelse
revideret ny udgave juli 2023
ISBN 9 783752 692426

www.genimpfstoffe.de

Indholdsfortegnelse

Pludselig en fremmed: personlighedsændringer efter mRNA-vaccination 15

Et produkt fra investeringsbanker: Drømmen om at helbrede mange kræftpatienter gennem mRNA-medieret immunisering 35

mRNA-vacciner i den vaccinerede persons krop 45

Bivirkninger: Et spørgsmål om definitioner? 55

Manglen på undersøgelser af mulige bivirkninger af BioNTechs mRNA-vaccine 79

På grund af besparelser i produktionsprocessen er BioNTechs mRNA-vaccine stærkt forurenet og ikke identisk med vaccinen i godkendelsesundersøgelserne ..... 97 DNA-urenhederne i BioNTechs mRNA-vaccine og deres risici 107

Den ødelæggende dynamik af inflammatoriske reaktioner efter mRNA-vaccination 119

Hjerteanfald 2.0 og forbuddet mod tvivlsomme stoffer 141

Traumer ved betændelse i små blodkar 153

Den mulige indflydelse af mRNA-vaccination på epigenetik 165

Autoimmune reaktioner som risici for COVID-19-vacciner 179

Et politisk tilsigtet bedrag af befolkningen i Tyskland: Corona-rapporten fra den tyske forbundsregering fra marts 2020 189

Den alvorlige afsporing af de ansvarlige institutioners kommunikation 201

Gag-aftalen 225

Men hvad kan vi gøre? 233